

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**



(19) Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: 0 319 847 B1

(12) **EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT**

(45) Veröffentlichungstag der Patentschrift: 28.07.93 (51) Int. Cl. 5: C07D 213/55, C07D 405/06,
C07D 319/06

(21) Anmeldenummer: 88120057.0

(22) Anmeldetag: 01.12.88

(54) Verfahren zur Herstellung optisch aktiver 3-Desmethylmevalonsäurederivate sowie Zwischenprodukte.

(30) Priorität: 08.12.87 DE 3741509

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
14.06.89 Patentblatt 89/24

(45) Bekanntmachung des Hinweises auf die Patenterteilung:
28.07.93 Patentblatt 93/30

(58) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

(56) Entgegenhaltungen:
WO-A-88/06584
US-A- 4 681 893

TETRAHEDRON LETTERS, Band 27, Nr. 43,
1986, Seiten 5201-5202, Pergamon Journals
Ltd, Oxford, GB; B. O'CONNOR et al.:
"Synthesis of argentilactone 11 and goniot-
halamin 15"

(73) Patentinhaber: HOECHST AKTIENGESELL-
SCHAFT
Postfach 80 03 20
W-6230 Frankfurt am Main 80(DE)

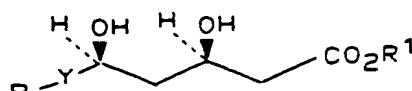
(72) Erfinder: Wess, Günther, Dr.
Langenselbolder Weg 35
W-6455 Erlensee(DE)
Erfinder: Kesseler, Kurt, Dr.
Gluckstrasse 20A
D-6232 Bad Soden am Taunus(DE)
Erfinder: Baader, Ekkehard, Dr.
Amselweg 14
W-6240 Königstein/Taunus(DE)
Erfinder: Beck, Gerhard, Dr.
Gustav-Freytag-Strasse 24
W-6000 Frankfurt am Main(DE)

EP 0 319 847 B1

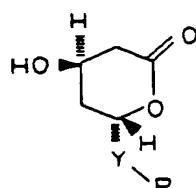
Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

Beschreibung

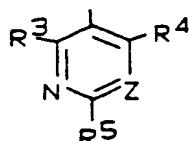
Derivate der 3-Desmethylmevalonsäure wie z.B. Mevinolin, sind als Inhibitoren der 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase (HMG-CoA-Reduktase) von großem Interesse. Dieses Enzym katalysiert die Bildung von Mevalonsäure aus 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A (HMG-CoA) und spielt als geschwindigkeitsbestimmendes Enzym eine zentrale Rolle bei der Biosynthese des Cholesterins. Derivate der 3-Desmethylmevalonsäure kommen daher zur Senkung hoher Cholesterinspiegel, die mit zahlreichen Erkrankungen in Zusammenhang stehen, in Frage (M. S. Brown, J. L. Goldstein, *Science* 232, 34 (1986). Neben dem Naturstoff Mevinolin gibt es eine Reihe von strukturell einfacheren Analogen (*Drugs of the Future* 12, 437 (1987)), die wie Mevinolin die Desmethylmevalonsäure-Teilstruktur enthalten. Diese Verbindungen werden synthetisch gewonnen. Die Desmethylmevalonsäure-Teilstruktur ist ein zentrales Struktur-
element dieser Verbindungen und es gibt eine Reihe von Verfahren zu ihrem Aufbau wie die nachfolgend beispielhaft aufgeführten Publikationen zeigen:
D. E. Lynch, R. P. Volante, R. V. Wattley, I. Shinakai, *Tetrahedron Lett.* 28, 1385 (1987), T. Rosen, C. H. Heathcock, *Tetrahedron* 42, 4909 (1986), J. D. Prugh, C. S. Rooney, A. A. Deana, H. G. Ramjit, *J. Org. Chem.* 51, 648 (1986), Y. Guindon, C. Yoakim, M. A. Bernstein, H. E. Morton, *Tetrahedron Lett.* 26, 1185 (1985), M. Sletzinger, T. R. Verhoeven, R. P. Volante, J. M. McNamara, E. G. Corley, T. M. H. Liu, *Tetrahedron Lett.* 25, 2951 (1985), J. D. Prugh, A. Deana, *Tetrahedron Lett.* 23, 281 (1982), Y. L. Yang, J. R. Falck, *Tetrahedron Lett.* 23, 4305 (1982). Je nach Verfahren fällt die Desmethylmevalonsäure-Teilstruktur in zwei verschiedenen aber synthetisch äquivalenten Formen an:
- als 3,5-Dihydroxycarbonsäurederivat I



30 oder als β -Hydroxy-Lakton II



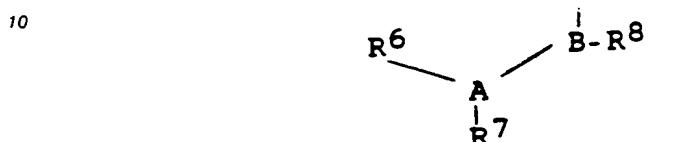
40 Beide Formeln I und II sind nach bekannten Verfahren ineinander umwandelbar. Pharmakologisch sind die Verbindungen interessant, die die in den Formeln I und II angegebenen absoluten Konfigurationen besitzen.
Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von Verbindungen mit Desmethylmevalonsäure-Teilstruktur in enantiomerenreiner Form der Formeln I und II, worin
45 Y die $-\text{CH}=\text{CH-}$ oder $-\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -Gruppe ist,
R einen Rest der Formel α



55 worin
Z einen Rest der Formel $-\text{CH}$ oder ein Stickstoffatom
R³, R⁴, R⁵ unabhängig voneinander Wasserstoff, einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 6 C-Atomen, der gegebenenfalls am terminalen Kohlenstoff durch

5 einen gesättigten oder ungesättigten, cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 6 C-Atomen substituiert sein kann, einen cyclischen gesättigten oder bis zu zweifach ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 7 C-Atomen, einen aromatischen Rest ausgewählt aus der Gruppe Phenyl, Furyl, Thienyl, Pyridinyl, der gegebenenfalls im Kern 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Substituenten der folgenden Gruppen tragen kann: Halogen, Trifluormethyl, Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 6 C-Atomen, Hydroxy, Alkoxy mit 1 bis 6 C-Atomen, Carboxy, Carbalkoxy mit 1 bis 6 C-Atomen im Alkoxyteil, bedeuten bis 6 C-Atomen, Carboxy, Carbalkoxy mit 1 bis 6 C-Atomen im Alkoxyteil, bedeuten

oder einen Rest der Formel β



B

15

worin

A-B

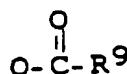
die -CH-CH- oder -C=C-Gruppe

20

 R^6 und R^7 ,wobei R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind, einen gesättigten oder ungesättigten Alkylrest mit bis zu 20 C-Atomen, der mit einer Alkoxygruppe mit 1 bis 6 C-Atomen oder der Gruppe

25

30 wobei R^9 Alkyl mit 1 bis 8 C-Atomen bedeutet, substituiert sein kann, einen Cycloalkylrest mit 3 bis 7 C-Atomen, einen Phenyl-, Thiophen-, Furan- oder Naphthalinrest, wobei die aromatischen Reste im Kern 1- bis 3-fach substituiert sein können mit Halogen, Alkyl oder Alkoxy mit jeweils 1 bis 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen oder der Gruppe



35

40 R^8 wobei R^8 Alkyl mit 1 bis 8 C-Atomen bedeutet, oder einen Pyridinrest, der im Kern 1- bis 3-fach substituiert sein kann mit Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,

45 einen gesättigten oder ungesättigten Alkylrest mit bis zu 8 C-Atomen, einen Benzylrest, welcher im Kern 1- bis 3-fach substituiert sein kann mit Halogen, Alkoxy oder Alkyl mit jeweils 1 bis 4 C-Atomen, einen Phenyl-, Thiophen-, Furan-, Naphthalinrest, wobei die aromatischen Reste im Kern 1- bis 3-fach substituiert sein können mit Halogen, Alkoxy oder Alkyl mit jeweils 1 bis 4 C-Atomen, oder einen Cycloalkylrest mit 3 bis 7 C-Atomen, darstellen und

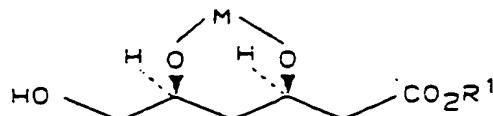
50 R^1 Wasserstoff, ein Metallkation oder Alkyl mit 1 bis 8 C-Atomen ist.

Geeignete Gruppen R werden in den deutschen Offenlegungsschriften DE-A-37 22 807 (Formel β) und DE-A-38 23 045 (Formel α) vorgeschlagen.

55 Im Vergleich zu beschriebenen Verfahren stellt das erfindungsgemäße Verfahren eine wesentliche Vereinfachung und Verkürzung des Syntheseweges dar.

Ein zentrales Zwischenprodukt für die Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens ist die Verbindung der Formel III

55

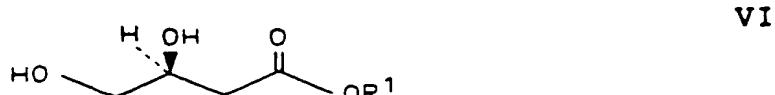


worin M eine für 1,3-Diole geeignete Schutzgruppe ist wie z.B. die $\text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{CH}_3$ -Gruppe, oder einen Rest der folgenden Formeln

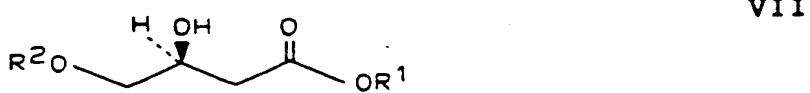


15 und R^1 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -Alkyl, z.B. t-Butyl, bedeutet, die in verschiedenste Derivate der Formel I bzw. II überführt werden kann.

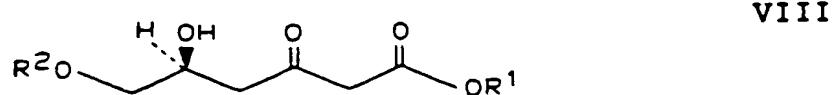
Das erfindungsgemäße Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man
1) einen Diolester der Formel VI



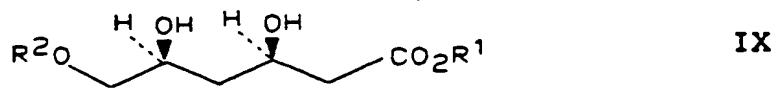
25 worin R^1 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -Alkyl bedeutet, durch Einführen einer üblichen Schutzgruppe nach an sich bekannten Methoden in eine an der primären Alkoholgruppe geschützte Verbindung der Formel VII



35 worin R^1 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -Alkyl bedeutet und R^2 eine übliche Alkoholschutzgruppe darstellt, überführt
2) eine erhaltene Verbindung der Formel VII oder ihr entsprechendes Alkoholat durch übliche Kondensation mit Essigsäure-t-butylester oder einem geeigneten Äquivalent wie z.B. Malonester in eine Verbindung der Formel VIII

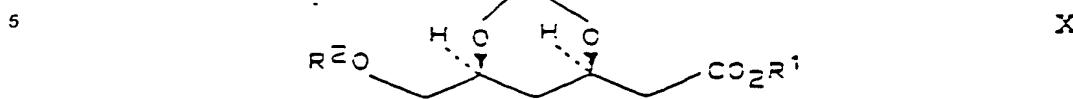


45 worin R^1 und R^2 die zu Formel VII angegebenen Bedeutungen haben, überführt
3) einen erhaltenen Hydroxy-Keto-Ester VIII nach an sich bekannten Methoden zum 1,3-Diol-Ester der Formel IX

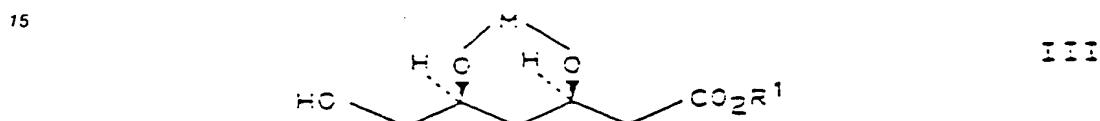


55 worin R^1 und R^2 die zu Formel VII angegebenen Bedeutungen haben, reduziert.

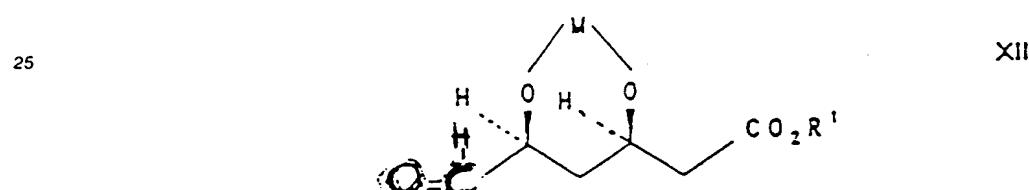
4) einen erhaltenen 1,3-Diol-Ester der Formel IX durch Einführen einer für 1,3-Diole geeigneten Schutzgruppe in eine Verbindung der Formel X



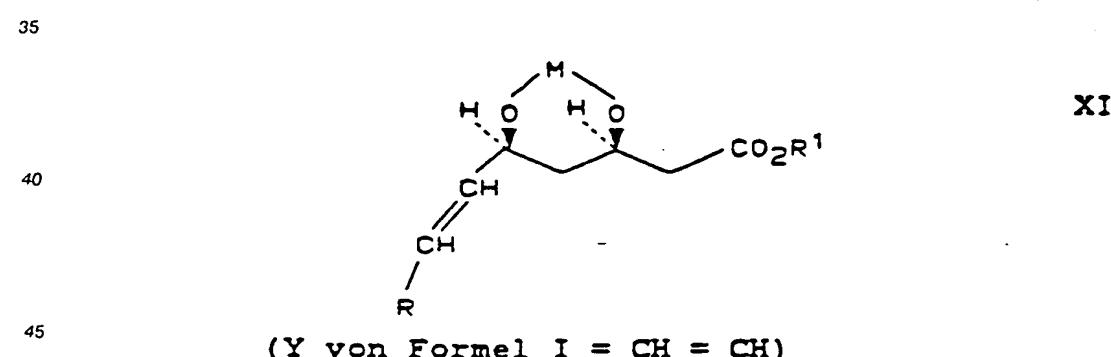
10 worin M eine für 1,3-Diole geeignete Schutzgruppe ist und R¹ und R² die zu Formel VII angegebenen Bedeutungen haben, überführt.
 5) eine erhaltene Verbindung der Formel X nach üblichen Methoden unter Abspaltung der Schutzgruppe R² in eine Verbindung der Formel III



20 worin M eine für 1,3-Diole geeignete Schutzgruppe ist und R¹ einen C₁-C₈-Alkylrest bedeutet, überführt.
 6) eine erhaltene Verbindung der Formel III zum Aldehyd der Formel XII



30 oxydiert
 und dann in ein Olefinderivat der Formel XI

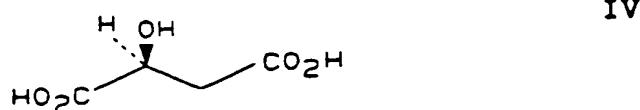


45 (Y von Formel I = CH = CH₂)

überführt und
 50 7) eine erhaltene Verbindung der Formel XI hydrolysiert zu einer Verbindung der Formel I, worin Y die CH=CH-Gruppe bedeutet und R¹ einen C₁-C₈-Alkylrest darstellt
 8) gegebenenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel I, worin Y eine CH=CH- Gruppe darstellt, hydriert zu einer Verbindung der Formel I, worin Y die CH₂-CH₂-Gruppe ist
 9) gegebenenfalls eine erhaltene Verbindung in die Säure (R¹ = H) oder ein Salz (R¹ = Metallkation)
 55 überführt und
 10) gegebenenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel I in eine Verbindung der Formel II überführt.
 Falls R¹ einen Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, so ist der Alkylrest geradkettig oder verzweigt.

Die Ausgangsverbindungen der Formel VI sind bekannt oder können nach üblichen Methoden hergestellt werden. Bei der Herstellung geht man zweckmäßigerweise aus von L(-)-Äpfelsäure [S(-)-2-Hydroxybernsteinsäure] der Formel IV

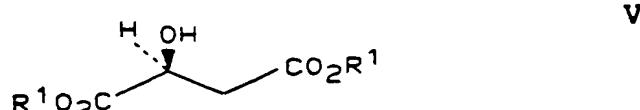
5



10

Diese wird nach bekannten Methoden in einen C₁-C₈-Alkylester der Formel V

15



20 worin R¹ C₁-C₈-Alkyl, vorzugsweise Methyl oder Ethyl, bedeutet, überführt, vorzugsweise durch Behandeln mit Alkohol unter sauren Bedingungen.

Verbindung V wird zum Diol-Ester VI reduziert, vorzugsweise mit Boran-Dimethylsulfid-Komplex unter Verwendung einer katalytischen Menge Natriumborhydrid nach einem Verfahren von T. Moriwake et al. (Chemistry Letters 1984, 1389).

25 Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren wird der Diol-Ester VI im ersten Schritt an der primären Alkoholgruppe geschützt. In der Formel VII bedeutet R² eine Alkoholschutzgruppe (vgl. Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York 1981), vorzugsweise t-Butyldiphenylsilyl.

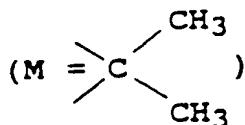
Die Kondensation gemäß Schritt 2 wird z.B. mit Essigsäure-t-butylester, vorzugsweise mit dem Lithiumenolat des Essigsäure-t-butylesters, in einem Lösungsmittel bei -78°C bis Raumtemperatur, vorzugsweise zwischen -30°C und -10°C, in Tetrahydrofuran (THF) durchgeführt. Es werden 2 bis 5 Äquivalente des Enolates verwendet. Das Lithiumenolat wird nach den üblichen Methoden bereitet, vorzugsweise mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) bei -70°C bis -50°C. Eine Variante des Verfahrens kann bestehen, daß die Verbindung VII in Form ihres Alkoholates eingesetzt wird, und zwar z.B. als Lithium-, Natrium- oder Magnesiumalkoholat.

35 Hydroxy-Keto-Ester VIII wird zum 1,3-Diol-Ester IX reduziert und zwar so, daß bevorzugt oder ausschließlich die in Formel IX angegebene Konfiguration entsteht.

Dazu verwendet man vorzugsweise ein Alkylboran oder Alkoxyalkylboran in Verbindung mit Natriumborhydrid bei Temperaturen zwischen -110°C und 0°C, und zwar in Anlehnung an bekannte Literaturverfahren (K. Narasaka, H. C. Pai, Chem. Lett. 1980, 1415, Tetrahedron Lett. 28, 155 (1987)).

40 Verbindung IX wird zweckmäßigerweise in das Acetonid X

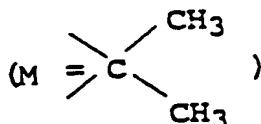
45



Überführt, vorzugsweise unter Verwendung von 2,2-Dimethoxypropan in Aceton unter Zusatz eines sauren Katalysators, wie z.B. p-Toluolsulfonsäure.

50 Das Acetonid X wird in den Alkohol III

55



überführt. Zur Abspaltung der Schutzgruppen R² werden an sich bekannten Verfahren angewendet. t-Butyldiphenylsilyl wird vorzugsweise mit Fluoridionen abgespalten, z.B. mit Tetrabutylammoniumfluorid in THF.

Der Alkohol III ist ein wertvoller Synthesebaustein für die Herstellung von Desmethylmevalonsäurederivaten.

5 vaten.

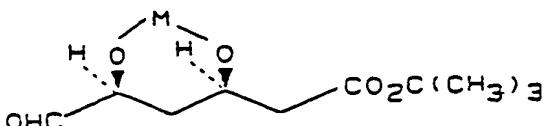
Zur Herstellung der Oleinderivate der Formel XI wird III zum Aldehyd XII oxidiert, z.B. mit Dimethylsulfoxid/Oxalylchlorid/Triethylamin (Synthesis 1981, 165)

10

XII

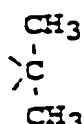
(R¹ = C(CH₃)₃)

15



Die Verknüpfung von XII, worin M z.B.

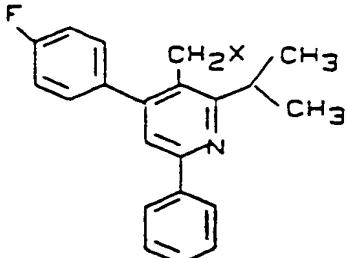
20



25

ist, mit einer geeigneten Verbindung, z. B. der Formel XIV oder XV z. B. zur Herstellung von Verbindungen entsprechend der deutschen Offenlegungsschrift DE-A-38 23 045

30



XIV X = PPh₃⁺Br[⊖]

XV X = PO(OAk)₂

Ak = C₁-C₄-Alkyl

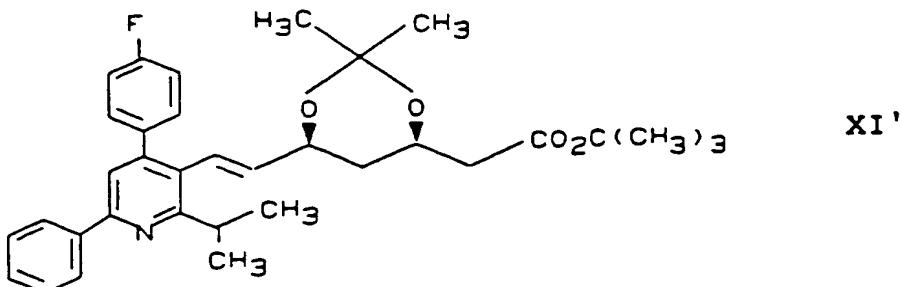
35

40

erfolgt vorzugsweise durch eine Wittig- bzw. Wittig-Horner-Reaktion über die entsprechenden Phosphoni- umhalogenide XIV oder Alkylphosphonate XV zu Verbindung XI' der Formel

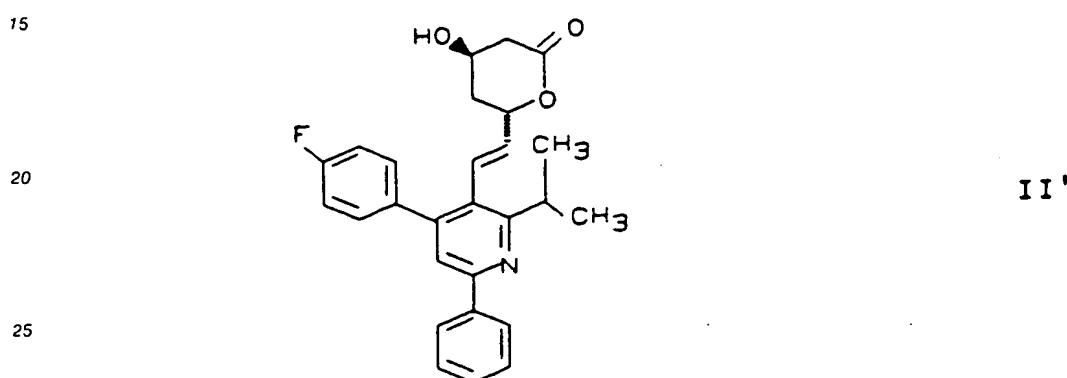
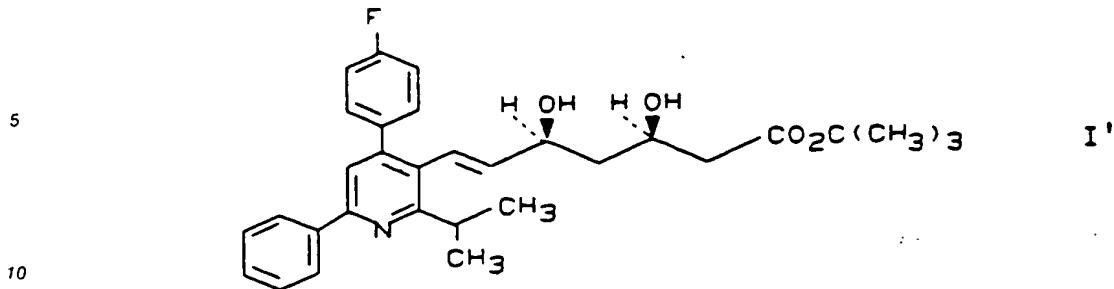
45

50



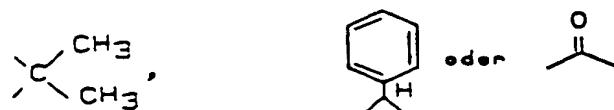
55

In analoger Weise können weitere Verbindungen XI hergestellt werden. Verbindungen XI werden nach an sich bekannten Methoden zu Verbindungen I mit Y = CH = CH hydrolysiert. Die Überführung einer Verbindung XI in ein gewünschtes Endprodukt wird nachfolgend an der Reaktion mit Verbindung XI' erläutert. Hydrolyse des Acetonids der Formel XI' unter sauren Bedingungen führt zu Verbindung I'



überführt, vorzugsweise mit Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.
 30 Die Überführung von Verbindungen in Laktone II erfolgt entweder direkt aus den Estern ($R^1 = C_1-C_8$ -Alkyl) oder aus der entsprechenden freien Säure ($R^1 = H$). Weiterhin werden Laktone säureempfindlicher Verbindungen aus den freien Säuren durch Verwendung von Laktonisierungsreagenzien wie z.B. Carbodiimiden hergestellt.

35 Die Aldehyde der Formel XII, worin M einen Rest der Formel



bedeutet, sind neu.
 45 Die Erfindung betrifft daher auch diese Verbindungen sowie Verfahren zu ihrer Herstellung. Die Aldehyde sind z.B. wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung von Verbindungen der Formel I und der Formel II, die wertvolle Arzneimittel darstellen.

Beispiel 1

50 S-3-Hydroxy-4-(t-butyldiphenylsilyloxy)buttersäuremethylester (Formel VII)

Zu einer Lösung von 31.1 g (0.233 mol) (3S)-3,4-Dihydroxybuttersäuremethylester (Formel VI), Chem. Lett. 1984, 1389, und 31.7 g (0.466 mol) Imidazol in 400 ml trockenem Dimethylformamid tropfte man bei 55 0 °C 64.05 g (0.233 mol) t-Butyldiphenylchlorosilan. Es wurde 2 h bei Raumtemp. gerührt, anschließend mit 1000 ml Wasser versetzt und mit Ether extrahiert (2 x). Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ($MgSO_4$) und einrotiert. Flash-Chromatographie auf Kieselgel (Cyclohexan/Essigester = 3 : 1 + 1 % NEt_3) ergab 77.4 g (0.208 mol, 89 %) Beispiel 1.

$[\alpha]_D^{20} = -9.6^\circ$ (c = 10.2 in Methanol)

H-NMR (CDCl₃, 60 MHz): $\delta = 7.80 - 7.20$ (m, 10H), 4.20 - 3.60 (m, 6H), 2.5 (d, 2H), 1.05 (s, 9H)

Beispiel 2

5 (5S)-5-Hydroxy-3-oxo-6-(t-butyldiphenylsilyloxy)hexansäure-t-butylester (Formel VIII)

Zu einer Lösung von 41.0 g (0.405 mol) Diisopropylamin in 400 ml trockenem THF wurden bei 0°C unter Argon 225 ml (0.36 mol) n-Butyllithium (Hexan) getropft. Nach 30 min bei 0°C wurde auf -70°C gekühlt und 36,7 ml (0.27 mol) Essigsäure-t-butylester getropft.

10 Nach 1 h bei -70°C wurden 27,9 g (0.075 mol) der Verbindung gemäß Beispiel 1 in wenig THF gelöst zugetropft. Nach 1.5 h bei -70°C ließ man langsam auf -15°C kommen. Schließlich rührte man nach 15 min bei -15°C und goß dann auf kalte 500 ml 2 n HCl/500 ml Ether. Die wäßrige Phase wurde 2 x mit 15 Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung neutral gewaschen (3 x). Trocknen mit MgSO₄ und Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum ergab 36 g (quantitativ) der Titelverbindung. Sie wurde ohne weitere Reinigung zur nächsten Stufe umgesetzt.

$[\alpha]_D^{20} = -9.8^\circ$ (c = 10.6 in Methanol) für das Rohprodukt.

Beispiel 3

20 3R, 5S-Dihydroxy-6-(t-butyldiphenylsilyloxy)hexansäure-t-butylester (Formel IX)

Zu 9,13 g (0.02 mol) der Verbindung aus Beispiel 2 in 200 ml trockenem THF wurden unter Argon 32 ml (0.032 mol) Triethylboranlösung (THF) bei Raumtemperatur getropft. Nach 15 min Rühren bei Raumtemp. wurde auf -70°C gekühlt und 1.51 g (0.04 mol) Natriumborhydrid zugegeben und anschließend 15 ml trockenes Methanol zugegeben. Man ließ 2.5 h bei -70°C röhren und goß anschließend auf eine kalte Lösung von 35 ml 35 proz. Wasserstoffperoxid in 300 ml Wasser. Extraktion mit Essigester (3 x). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen (3 x) und getrocknet (MgSO₄). Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum ergab 9.48 g (quant.) der Titelverbindung.

30 Eine analytische Probe wurde durch Flash-Chromatographie auf Kieselgel (Essigester/Cyclohexan = 2 : 1 + 1 % NEt₃) gereinigt.

$[\alpha]_D^{20} = -6.6^\circ$ (c = 10.4 in Methanol)

H-NMR (CDCl₃, 270 MHz): $\delta = 7.15$ und 7.40 (jeweils m, zusammen 10H), 4.21 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 1.70 - 1.40 und 1.05 (mehrere m, zusammen 20H)

Beispiel 4

(3R, 5S)-6-(t-Butyldiphenylsilyloxy)-3,5-O-isopropyliden-3,5-dihydroxyhexansäure-t-butylester
40 (Formel X)

6.88 g (0.015 mol) der Verbindung aus Beispiel 3 (Rohprodukt) wurden in 200 ml Aceton/2,75 ml 2,2-Dimethoxypropan gelöst und bei Raumtemp. mit 250 mg p-Toluolsulfinsäure versetzt. Nach 2 h bei Raumtemp. wurden 4 ml Triethylamin zugegeben und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde zwischen Ether und Wasser verteilt. Die wäßrige Phase wurde einmal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum und Flash-Chromatographie auf Kieselgel (Cyclohexan/Essigester = 5 : 1) ergab 5.2 g (0.010 mol, 70 % der Titelverbindung).

$[\alpha]_D^{20} = -4.0$ (c = 24.6 in Methanol)

50 H-NMR (270 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.20$ und 7.40 (jeweils m, zusammen 10H), 4.25 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.70 (dd, 1H), 3.52 (dd, 1H), 2.45 (dd, 1H), 2.30 (dd, 1H), 1.70 (dt, 1H), 1.50 - 1.00 (verschiedene m, zusammen 25 H)

Beispiel 5**(3R, 5S)-6-Hydroxy-3,5-O-isopropyliden-3,5-dihydroxyhexansäure-t-butylester (Form I III)**

5 Zu einer Lösung von 2,49 g (5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4 in 20 ml THF wurden bei 0°C 1,89 g (6 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat zugegeben. Nach 3 h bei 0°C wurde mit 100 ml Ether verdünnt und die Lösung mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die wäßrige Phase wurde einmal mit Ether reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen getrocknet ($MgSO_4$). Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand auf Kieselgel Flash-chromatographiert (Cyclohexan/Essigester = 1 : 1). Ausbeute 1,04 g (4,0 mmol, 80 %).
 $[\alpha]_D^{20} = -3.7$ (c = 14.9 in Methanol)
H-NMR (DMSO-d₆, 270 MHz): $\delta = 4.61$ (t, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.40 - 3.20 (m, 2H), 2.38 (dd, 1H), 2.22 (dd, 1H), 1.55 (dt, 1H), 1.40 (s, 12H), 1.25 (s, 3H), 1.15 (m, 1H)
MS: $C_{13}H_{24}O_5$, 261 (M + H⁺)

Beispiel 6**(3R, 5S)-6-Oxo-3,5-O-isopropyliden-3,5-dihydroxyhexansäure-t-butylester (Formel XII)**

20 Eine Lösung von 0,235 ml (2.75 mmol) Oxalylchlorid in 10 ml Dichlormethan wurde bei -78°C tropfenweise mit 0,43 g (5.50 mmol) Dimethylsulfoxid versetzt und 5 min bei gleicher Temperatur gerührt. Anschließend wurden 0,65 g (2.5 mmol) der Verbindung gemäß Beispiel 5 zugetropft. Nach 5minütigem Rühren wurden 1,70 ml Triethylamin zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde in 2 h auf Raumtemperatur gebracht. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz auf Wasser gegeben und 3 x mit je 50 ml Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über $MgSO_4$ getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende Öl wurde im Feinvakuum von flüchtigen Bestandteilen befreit und sofort weiter umgesetzt.
Rf (Cyclohexan/Essigester = 1 : 1) : 0,24

Beispiel 7**E-6S-2-(4-(4-Fluorphenyl)-2-(1-methylethyl)-6-phenylpyridin-3-yl)-ethenyl-4R-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on (Formel II)****Schritt a: (Formel XI)**

30 Eine Lösung von 0,26 g (2.5 mmol) Diisopropylamin in 10 ml THF wurde bei 0°C tropfenweise mit 1,6 ml (2.5 mmol) einer 1,6 M Lösung von n-Butyl-lithium in Hexan versetzt und 15 min bei gleicher Temperatur gerührt. Zu dieser Lösung wurden 1,10 g (2.5 mmol) Diethyl-(4-(4-fluorphenyl)-2-(1-methylethyl)-6-phenylpyridin-3-yl-methyl)phosphonat (Formel XV, hergestellt durch 8 h Erhitzen des entsprechenden Bromids mit Triethylphosphit in Toluol und chromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat = 2 : 1, Silicagel)) in 5 ml THF getropft. Die resultierende tiefgrüne Reaktionslösung wurde 1 h bei 0°C gerührt, anschließend mit 0,65 g des Rohproduktes von Beispiel 6 versetzt und unter Rühren in 3 h auf Raumtemperatur gebracht. Zur Aufarbeitung wurde das Gemisch auf 100 ml Wasser gegeben und 3 x mit je 100 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit ges. Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und eingedampft. Flash-Chromatographie auf Kieselgel (Cyclohexan/Essigester = 3 : 1 + 1 % NEt₃).
H-NMR (DMSO-d₆; 270 MHz): $\delta = 0.93$ (mc, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.31 (d, $J = 7$ Hz, 6H), 1.41 (s, 9H), 1.43 (s, 3H), 2.48 (mc, 2H), 3.52 (h, $J = 7$ Hz, 1H), 4.30 (mc, 1H), 4.47 (mc, 1H), 5.33 (dd, $J = 16$ Hz, 6Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 7.25 (mc, 2H), 7.40 - 7.53 (m, 5H), 7.66 (s, 1H), 8.16 (mc, 2H) ppm
50 MS (DCI): m/e = 546 (M⁺ + H)

Schritt b:**E, 3R, 5S-3,5-Dihydroxy-7-(4-(4-fluorphenyl)-2-(1-methylethyl)-6-phenylpyridin-3-yl)hept-6-ensäure-t-butylester (Formel I)**

107 mg (0,19 mmol) Verbindung aus Schritt 7a wurden in 10 ml THF gelöst und mit 5 ml 2 n HCl versetzt. Nach 1,5 h bei Raumtemp. wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert und

mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und getrocknet ($MgSO_4$). Abziehen des Lösungsmittels und Kristallisation aus Diisopropylether/n-Pentan ergab 78 mg (0.15 mmol, 79 %).

5 1H -NMR ($CDCl_3$; 270 MHz): δ = 1.36 (d, J = 7 Hz, 6H), 1.43 - 1.55 (m, 11H), 2.35 (s, 1H), 2.37 (d, J = 2Hz, 1H), 3.30 (brs, 1H), 3.46 (h, J = 7Hz, 1H), 3.73 (brs, 1H), 4.11 (mc, 1H), 4.41 (mc, 1H), 5.38 (dd, J = 16Hz, 7Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 16Hz, 2 Hz, 1H), 7.08 (mc, 2H), 7.25 - 7.49 (m, 6H), 8.10 (mc, 2H)

10 MS: (FAB): m/e = 506 ($M^+ + H$)

Schritt c:

10 **E-6S-2-(4-(4-Fluorphenyl)-2-(1-methylethyl)-6-phenylpyridin-3-yl)ethenyl-4R-hydroxy-3, 4, 5, 6-tetrahydro-2H-pyran-2-on (Formel II)**

15 Eine Lösung von 41 mg (0.08 mmol) Verbindung aus Schritt b in 2 ml Dichlormethan und 0.10 ml (0.59 mmol) Trifluoressigsäure wurde bei Raumtemperatur gerührt, wobei das Fortschreiten der Umsetzung dünnenschichtchromatographisch kontrolliert wurde (Silicagel, Cyclohexan/Ethylacetat = 2 : 1). Nach 8 h war kein Edukt mehr vorhanden. Die Reaktionslösung wurde auf ges. $NaHCO_3$ -Lösung gegeben und mehrfach ausgeethert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und eingedampft. Zurück blieben 40 mg (100 %) Beispiel 7, das in allen Merkmalen mit authentischem Material übereinstimmt (vergl. deutsche Offenlegungsschrift DE-A-38 23 045).

Schritt d:

25 Aus den Estern gemäß Schritt b erhält man die entsprechenden Natriumsalze:

25 **E, 3R, 5S-3,5-Dihydroxy-7-(4-(4-fluorphenyl)-2-(1-methylethyl)-6-phenylpyridin-3-yl)hept-6-ensäure Natriumsalz**

30 1 mmol Ester gemäß Schritt b wird mit 1 mmol Natronlauge in Ethanol/Wasser bei Raumtemp. verseift. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mehrmals mit Toluol abgeraucht. Der

35 Rückstand wird mit Ether/Hexan verrieben.

In analoger Weise können die folgenden Verbindungen der Formel I bzw. II hergestellt werden:

E, 3R, 5S-9,9-Di-(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-isopropyl-6,8-nonadiensäure Natriumsalz

E, 3R, 5S-9,9-Di-(4-fluor-3-methylphenyl)-3,5-dihydroxy-8-isopropyl-6,8-nonadiensäure Natriumsalz

35 E, 3R, 5S-9,9-Di-(4-fluor-2-methylphenyl)-3,5-dihydroxy-8-isopropyl-6,8-nonadiensäure Natriumsalz

E, 3R, 5R-9,9-Di-(4-fluor-3-methylphenyl)-3,5-dihydroxy-8-isopropyl-8-nonensäure Natriumsalz

E, 3R, 5R-9,9-Di-(4-fluorphenyl)-3,5-dihydroxy-8-isopropyl-8-nonensäure Natriumsalz

E-6S-(2-(4-(4-Fluorphenyl)-2-(1-methylethyl)-6-phenylpyridin-3-yl)ethenyl)-4R-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on

40 E-6S-(2-(2,6-Bis-(1-methylethyl)-4-(4-fluorphenyl)-pyridin-3-yl)ethenyl)-4R-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on

E-6S-(2-(6-(1,1-Dimethylethyl)-4-(4-fluorphenyl)-2-(1-methylethyl)pyridin-3-yl)ethenyl)-4R-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on

45 E-6S-(2-(4,6-Bis-(4-fluorphenyl)-2-(1-methylethyl)pyridin-3-yl)ethenyl)-4R-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on

E-6S-(2-(2-(4-Fluorphenyl)-4-(1-methylethyl)-6-phenylpyridin-3-yl)ethenyl)-4R-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on

50 E-6S-(2-(6-(2,5-Dimethylphenyl)-4-(4-fluorphenyl)-2-(1-methylethyl)pyridin-3-yl)ethenyl)-4R-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on

E-6S-(2-(2-Ethyl-4-(4-fluorphenyl)-6-phenylpyridin-3-yl)ethyl)-4R-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on

55 E-6S-(2-(2-Cyclohexyl-4-(4-fluorphenyl)-6-(1-methylethyl)pyridin-3-yl)ethenyl)-4R-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on

E-6S-(2-(4-(4-Fluorphenyl)-2-(1-methylethyl)-6-phenylpyrimidin-3-yl)ethenyl)-4R-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on

E-6S-(2-(2,6-Bis-(1-methylethyl)-4-(4-fluorphenyl)pyrimidin-3-yl)ethenyl)-4R-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on

E-6S-(2-(6-Cyclohexyl-4-(4-fluorphenyl)-2-(1-methylethyl)pyrimidin-3-yl)ethenyl)-4R-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on

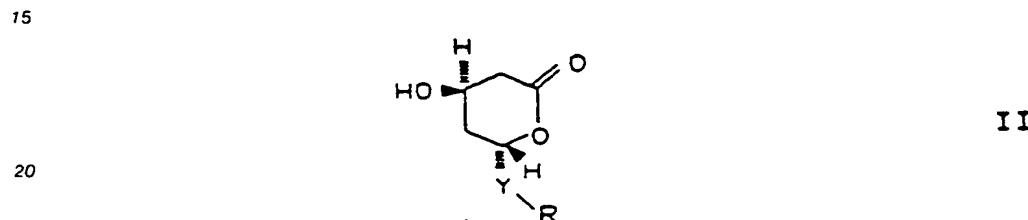
E-6S-(2-(4,6-Bis-(4-fluorphenyl)-2-(1-methylethyl)pyrimidin-3-yl)ethenyl)-4R-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on.

Patentansprüche

5 1. Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven 3-Desmethylmevalonsäurederivaten der Formel I



15 (3,5-Dihydroxycarbonsäurederivate) oder der Formel II



25 (β-Hydroxy-Lactone)

worin
Y die -CH=CH- oder -CH₂-CH₂-Gruppe ist,
R einen Rest der Formel α



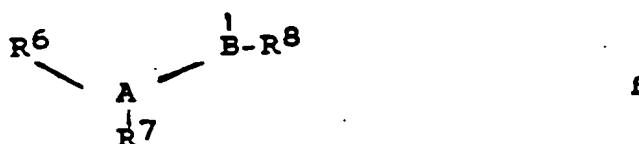
35

worin

Z einen Rest der Formel -CH oder ein Stickstoffatom
R³, R⁴, R⁵ unabhängig voneinander Wasserstoff, einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 6 C-Atomen, der gegebenenfalls am terminalen Kohlenstoff durch einen gesättigten oder ungesättigten, cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 6 C-Atomen substituiert sein kann, einen cyclischen gesättigten oder bis zu zweifach ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 7 C-Atomen, einen aromatischen Rest ausgewählt aus der Gruppe Phenyl, Furyl, Thienyl, Pyridinyl, der gegebenenfalls im Kern 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Substituenten der folgenden Gruppen tragen kann: Halogen, Trifluormethyl, Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 6 C-Atomen, Hydroxy, Alkoxy mit 1 bis 6 C-Atomen, Carboxy, Carbalkoxy mit 1 bis 6 C-Atomen im Alkoxyteil, bedeuten

40 oder einen Rest der Formel β

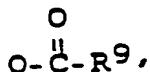
45



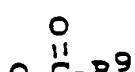
55

worin

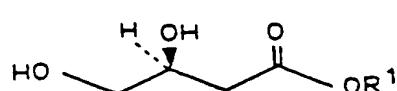
5 A-B die -CH-CH- oder -C=C-Gruppe
 R⁶ und R⁷, wobei R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind, einen gesättigten oder ungesättigten Alkylrest mit bis zu 20 C-Atomen, der mit einer Alkoxygruppe mit 1 bis 6 C-Atomen oder der Gruppe



10 wobei R⁹ Alkyl mit 1 bis 8 C-Atomen bedeutet, substituiert sein kann, einen Cycloalkylrest mit 3 bis 7 C-Atomen, einen Phenyl-, Thiophen-, Furan- oder Naphthalinrest, wobei die aromatischen Reste im Kern 1- bis 3-fach substituiert sein können mit Halogen, Alkyl oder Alkoxy mit jeweils 1 bis 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 15 3 bis 7 C-Atomen oder der Gruppe

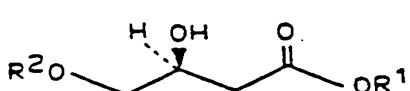


20 R⁸ wobei R⁹ Alkyl mit 1 bis 8 C-Atomen bedeutet, oder einen Pyridinrest, der im Kern 1- bis 3-fach substituiert sein kann mit Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, einen gesättigten oder ungesättigten Alkylrest mit bis zu 8 C-Atomen, einen Benzylrest, welcher im Kern 1- bis 3-fach substituiert sein kann mit Halogen, Alkoxy oder 25 Alkyl mit jeweils 1 bis 4 C-Atomen, einen Phenyl-, Thiophen-, Furan-, Naphthalinrest, wobei die aromatischen Reste im Kern 1- bis 3-fach substituiert sein können mit Halogen, Alkoxy oder Alkyl mit jeweils 1 bis 4 C-Atomen, oder einen Cycloalkylrest mit 3 bis 7 C-Atomen, darstellen und
 30 R¹ Wasserstoff, ein Metallkation oder Alkyl mit 1 bis 8 C-Atomen ist, dadurch gekennzeichnet, daß man
 1) einen Diolester der Formel VI



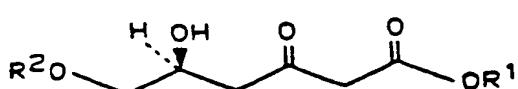
VI

40 worin R¹ C₁-C₈-Alkyl bedeutet, durch Einführen einer üblichen Schutzgruppe nach an sich bekannten Methoden in eine an der primären Alkoholgruppe geschützte Verbindung der Formel VII



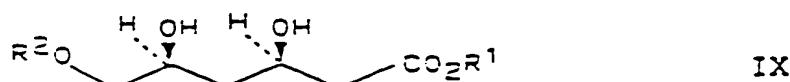
VII

50 worin R¹ C₁-C₈-Alkyl bedeutet und R² eine übliche Alkoholschutzgruppe darstellt, überführt 2) eine erhaltene Verbindung der Formel VII oder ihr entsprechendes Alkoholat durch übliche Kondensation mit Essigsäure-t-butylester oder einem geeigneten Äquivalent in eine Verbindung der Formel VIII

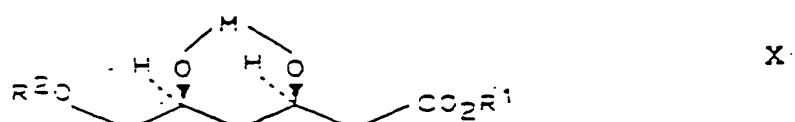


VIII

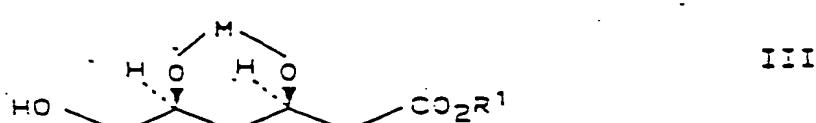
5
worin R¹ und R² die zu Formel VII angegebenen Bedeutungen haben, überführt
10 3) einen erhaltenen Hydroxy-Keto-Ester VIII nach an sich bekannten Methoden zum 1,3-Diol-Ester
der Formel IX



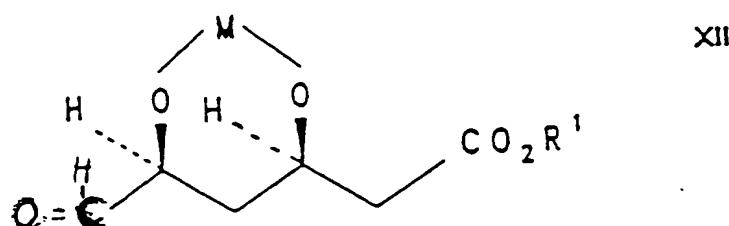
20
worin R¹ und R² die zu Formel VII angegebenen Bedeutungen haben, reduziert,
25 4) einen erhaltenen 1,3-Diol-Ester der Formel IX durch Einführen einer für 1,3-Diole geeigneten
Schutzgruppe in eine Verbindung der Formel X



30
worin M eine für 1,3-Diole geeignete Schutzgruppe ist und R¹ und R² die zu Formel VII angegebene-
35 nen Bedeutungen haben, überführt,
40 5) eine erhaltene Verbindung der Formel X nach üblichen Methoden unter Abspaltung der Schutz-
gruppe R² in eine Verbindung der Formel III



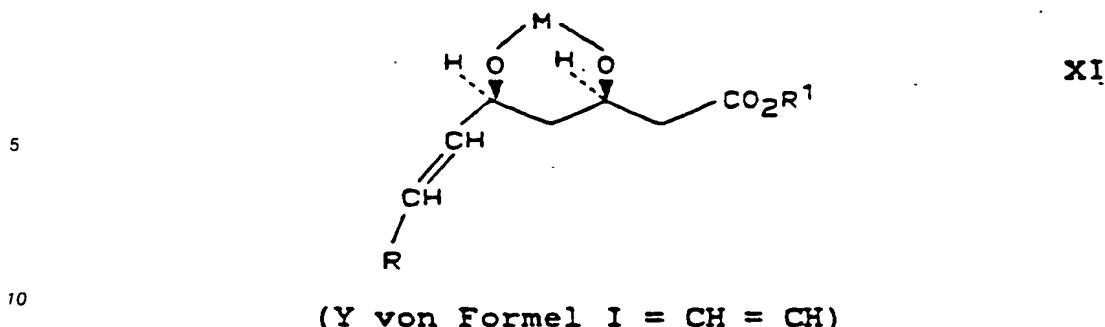
40
worin M eine für 1,3-Diole geeignete Schutzgruppe ist und R¹ einen C₁-C₈-Alkylrest bedeutet,
45 überführt,
50 6) eine erhaltene Verbindung der Formel III zum Aldehyd der Formel XII



45
oxydiert und dann in ein Olefin-derivat der Formel XI

50

55

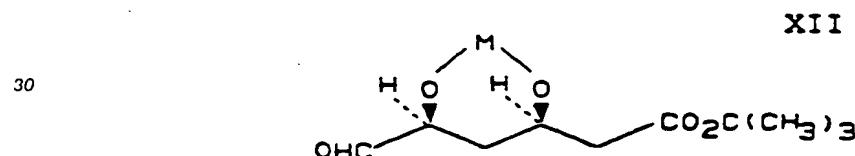


Überführt und

15 7) eine erhaltene Verbindung der Formel XI hydrolysiert zu einer Verbindung der Formel I, worin Y die CH = CH-Gruppe bedeutet und R¹ einen C₁-C₈-Alkylrest darstellt
 8) gegebenenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel I, worin Y eine CH = CH-Gruppe darstellt, hydriert zu einer Verbindung der Formel I, worin Y die CH₂-CH₂-Gruppe ist
 9) gegebenenfalls eine erhaltene Verbindung in die Säure (R¹ = H) oder ein Salz (R¹ =
 20 Metallkation) überführt und
 10) gegebenenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel I in eine Verbindung der Formel II überführt.

2. Aldehyde der Formel XII

25



35 worin M einen Rest der Formel

40

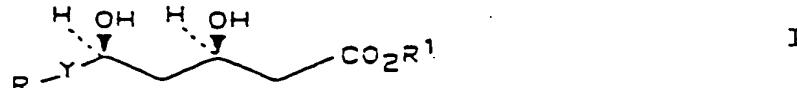


45 3. Verfahren zur Herstellung von Aldehyden der Formel XII, dadurch gekennzeichnet, daß man Alkohole der Formel III, worin M die zu Formel XII angegebenen Bedeutungen hat, oxydiert.

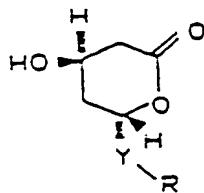
Claims

50 1. A process for the preparation of optically active 3-demethylmevalonic acid derivatives of the formula I

55



55 (3,5-dihydroxy carboxylic acid derivatives) or of the formula II



II

5

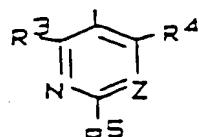
10 (beta-hydroxy lactones)

in which

Y is the -CH=CH- or -CH₂-CH₂- group,

R is a radical of the formula alpha

15



alpha

20

in which

Z

25 R³, R⁴ and R⁵

denotes a radical of the formula -CE or a nitrogen atom,
 denote, independently of one another, hydrogen, a straight-chain or branched
 hydrocarbon radical which has up to 6 carbon atoms and can optionally be
 substituted at the terminal carbon by a saturated or unsaturated cyclic hydrocar-
 bon radical having 3 to 6 carbon atoms, or denote a cyclic saturated or up to
 doubly unsaturated hydrocarbon radical having 3 to 7 carbon atoms, an aromatic
 radical selected from the group comprising phenyl, furyl, thienyl and pyridinyl,
 which can optionally carry in the nucleus 1 to 3 identical or different substituents
 from the following groups: halogen, trifluoromethyl, alkyl or alkenyl, having up to 6
 carbon atoms in each case, hydroxyl, alkoxy having 1 to 6 carbon atoms,
 carboxyl, or carbalkoxy having 1 to 6 carbon atoms in the alkoxy moiety.

30

35 or is a radical of the formula beta

40



50

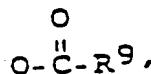
in which

A-B

45 R⁶ and R⁷,

represents the -CH-CH- or -C=C- group
 with R⁶ and R⁷ being identical or different, represent a saturated or unsaturated alkyl
 radical which has up to 20 carbon atoms and can be substituted by an alkoxy group
 having 1 to 6 carbon atoms or the group

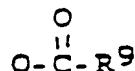
55



where R⁹ denotes alkyl having 1 to 8 carbon atoms, or represents a cycloalkyl radical
 having 3 to 7 carbon atoms, a phenyl, thienyl, furyl or naphthyl radical, it being
 possible for the aromatic radicals to be substituted in the nucleus 1 to 3 times by

halogen, alkyl or alkoxy, having 1 to 6 carbon atoms in each case, cycloalkyl having 3 to 7 carbon atoms or the group

5

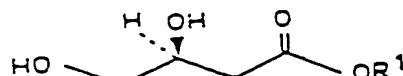


10

where R^9 denotes alkyl having 1 to 8 carbon atoms, or a pyridinyl radical which can be substituted in the nucleus 1 to 3 times by alkyl having 1 to 4 carbon atoms, R^8 represents a saturated or unsaturated alkyl radical having up to 8 carbon atoms, a benzyl radical which can be substituted in the nucleus 1 to 3 times by halogen, alkoxy or alkyl, having 1 to 4 carbon atoms in each case, a phenyl, thienyl, furyl or naphthyl radical, it being possible for the aromatic radicals to be substituted in the nucleus 1 to 3 times by halogen, alkoxy or alkyl, having 1 to 4 carbon atoms in each case, or a cycloalkyl radical having 3 to 7 carbon atoms, and R^1 is hydrogen, a metal cation or alkyl having 1 to 8 carbon atoms, which comprises

1) converting a diol ester of the formula VI

20

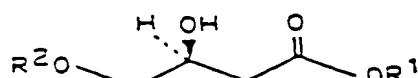


VI

25

in which R^1 denotes $\text{C}_1\text{-C}_8$ -alkyl, by introduction of a customary protective group by methods known per se into a compound of the formula VII which is protected on the primary alcohol group

30

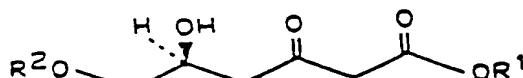


VII

35

and in which R^1 denotes $\text{C}_1\text{-C}_8$ -alkyl and R^2 represents a customary alcohol protective group, 2) converting a resulting compound of the formula VII, or the corresponding alcoholate thereof, by customary condensation with *t*-butyl acetate, or a suitable equivalent into a compound of the formula VIII

40

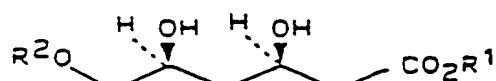


VIII

45

in which R^1 and R^2 have the meanings indicated for formula VII, 3) reducing a resulting hydroxy keto ester VIII by methods known per se to the 1,3-diol ester of the formula IX

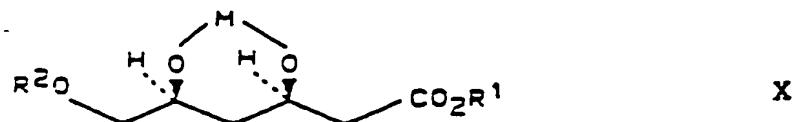
55



IX

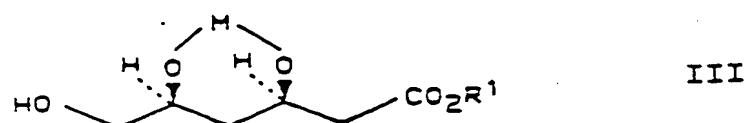
in which R^1 and R^2 have the meanings indicated for formula VII.

4) converting a resulting 1,3-diol ester of the formula IX by introduction of a protective group suitable for 1,3-diols into a compound of the formula X



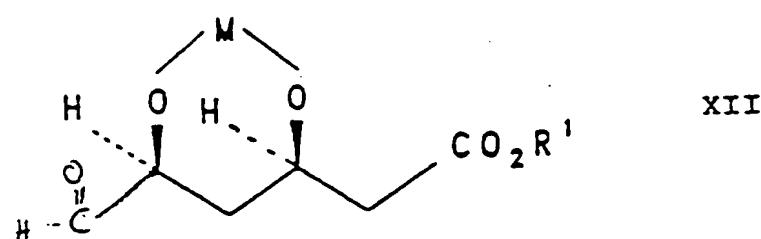
10 in which M is a protective group suitable for 1,3-diols, and R^1 and R^2 have the meanings indicated for formula VII.

5) converting a resulting compound of the formula X by customary methods with elimination of the protective group R^2 into a compound of the formula III

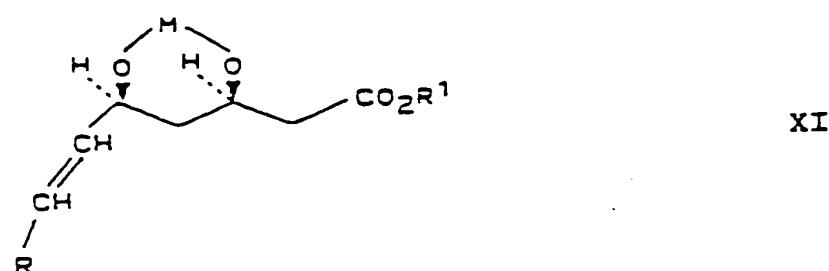


20 in which M is a protective group suitable for 1,3-diols, and R^1 denotes a C_1-C_8 -alkyl radical.

6) oxidizing a resulting compound of the formula III to the aldehyde of the formula XII



35 and then converting it into an olefin derivative of the formula XI



45 (Y of formula I = $CH=CH$)

and

50 7) hydrolyzing a resulting compound of the formula XI to give a compound of the formula I in which

Y denotes the $CH=CH$ group, and R^1 represents a C_1-C_8 -alkyl radical,

8) where appropriate hydrogenating a resulting compound of the formula I in which Y represents a

$CH=CH$ group to give a compound of the formula I in which Y is the CH_2-CH_2 group,

9) where appropriate converting a resulting compound into the acid ($R^1 = H$) or a salt ($R^1 =$ metal cation) and

55 10) where appropriate converting a resulting compound of the formula I into a compound of the formula II.

2. An aldehyde of the formula XII

5

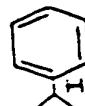
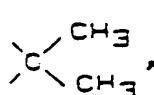


XII

10

in which M denotes a radical of the formula

15



or



20

3. A process for the preparation of an aldehyde of the formula XII, which comprises oxidation of an alcohol of the formula III in which M has the meanings indicated for formula XII.

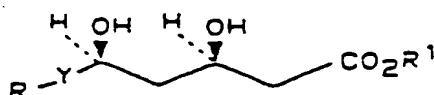
Revendications

25

1. Procédé pour la préparation de dérivés d'acide 3-desméthylmévalonique optiquement actifs de formule

I

30

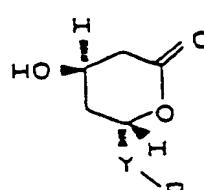


I

(dérivés d'acide 3,5-dihydroxycarboxylique) ou de formule II

35

40



II

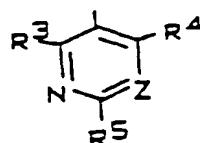
45

(β -hydroxylactones),

formules dans lesquelles

Y est le groupe -CH=CH- ou -CH₂-CH₂-,R représente un radical de formule α

50

 α

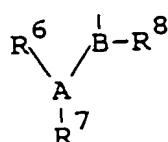
55

dans laquelle

Z
R³, R⁴, R⁵représente un radical de formule -CH ou un atome d'azote, et
représentent, indépendamment les uns des autres, un atome d'hydrogène, un radical

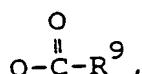
hydrocarboné à chaîne droite ou ramifiée ayant jusqu'à 6 atomes de carbone, qui peut éventuellement être substitué, sur l'atome de carbone terminal, par un groupe hydrocarboné cyclique, saturé ou insaturé, ayant de 3 à 6 atomes de carbone, ou représentant un radical hydrocarboné cyclique saturé ou jusqu'à deux fois insaturé, ayant de 3 à 7 atomes de carbone, un radical aromatique choisi parmi les radicaux ayant de 1 à 3 phényle, furyle, thiényle, pyridinyle, qui peut éventuellement porter sur le noyau 1 à 3 substituants identiques ou différents parmi les substituants suivants: halogène, trifluorométhyle, alkyle ou alcényle ayant chacun jusqu'à 6 atomes de carbone, hydroxy, alcoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone, carboxy, carbalcoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone dans le fragment alcoxy.

ou un radical de formule β

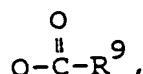


β

20 dans laquelle
 A-B représente le groupe -CH-CH- ou -C=C-,
 R⁶ et R⁷ (R⁶ et R⁷ étant identiques ou différents) représentent un radical alkyle saturé ou insaturé ayant jusqu'à 20 atomes de carbone, qui peut être substitué par un groupe alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou par le groupe



30 R⁹ représentant un groupe alkyle ayant de 1 à 8 atomes de carbone, un radical cycloalkyle ayant de 3 à 7 atomes de carbone, un radical phényle, thiophène, furane ou naphtalène, les radicaux aromatiques pouvant être substitués 1 à 3 fois sur le noyau par un ou des atomes d'halogène ou groupes alkyle ou alcoxy ayant chacun de 1 à 6 atomes de carbone, cycloalkyle ayant de 3 à 7 atomes de carbone ou par le groupe



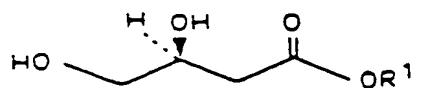
40 R⁹ représentant un groupe alkyle ayant de 1 à 8 atomes de carbone, ou un radical pyridine qui peut être substitué de 1 à 3 fois sur le noyau par un ou des groupes alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone,

45 R⁸ représente un radical alkyle saturé ou insaturé ayant jusqu'à 8 atomes de carbone, un radical benzyle qui peut être substitué de 1 à 3 fois sur le noyau par un ou des atomes d'halogène ou groupes alcoxy ou alkyle ayant chacun de 1 à 4 atomes de carbone, un radical phényle, thiophène, furane, naphtalène, les radicaux aromatiques pouvant être substitués 1 à 3 fois sur le noyau par un ou des atomes d'halogène ou groupes alcoxy

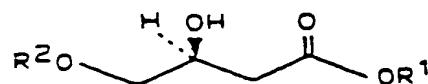
50 R⁸ ou alkyle ayant chacun de 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical cycloalkyle ayant de 3 à 7 atomes de carbone, et R¹ représente un atome d'hydrogène, un cation métallique ou un groupe alkyle ayant de 1 à 8 atomes de carbone,

caractérisé en ce que

1) on convertit un ester de diol de formule VI



10 dans laquelle R¹ représente un groupe alkyle en C₁-C₈, par introduction d'un groupe protecteur usuel, selon des méthodes connues en soi, en un composé protégé sur le groupe alcool primaire, de formule VII



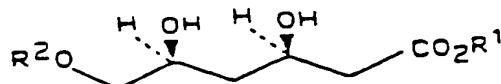
20 dans laquelle R¹ représente un groupe alkyle en C₁-C₈ et R² représente un groupe protecteur de fonction alcool usuel,

2) on convertit un composé de formule VII obtenu, ou son alcoolate correspondant, par condensation usuelle avec l'acétate de tert-butyle ou un équivalent approprié, en un composé de formule VIII



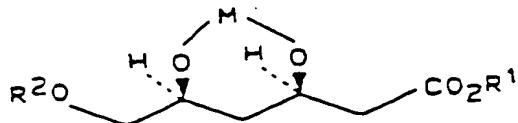
30 dans laquelle R¹ et R² ont les significations données à propos de la formule VII,

3) on réduit un hydroxy-cétoester VIII obtenu, selon des méthodes connues en soi, en l'ester de 1,3-diol de formule IX



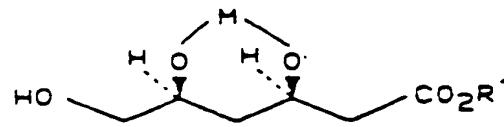
40 dans laquelle R¹ et R² ont les significations données à propos de la formule VII,

4) on convertit un ester de 1,3-diol de formule IX, par introduction d'un groupe protecteur approprié à des 1,3-diols, en un composé de formule X

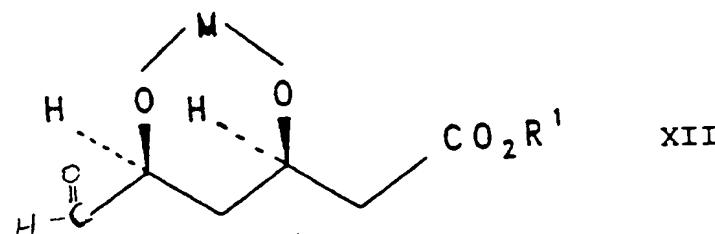


50 dans laquelle M représente un groupe protecteur approprié à des 1,3-diols, et R¹ et R² ont les significations données à propos de la formule VII,

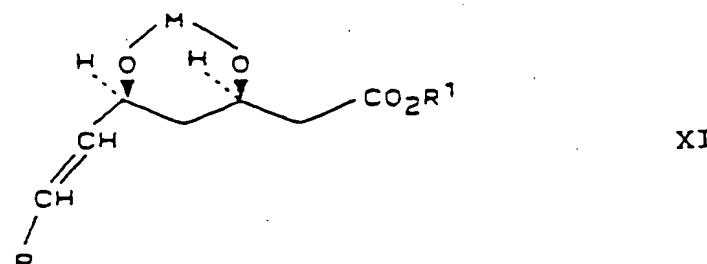
5) on convertit un composé de formule X obtenu, selon des méthodes usuelles, avec élimination du groupe protecteur R², en un composé de formule III



10 dans laquelle M est un groupe protecteur approprié à des 1,3-diols, et R¹ représente un radical alkyle en C₁-C₈.
 15 6) on oxyde un composé de formule III obtenu en l'aldéhyde de formule XII



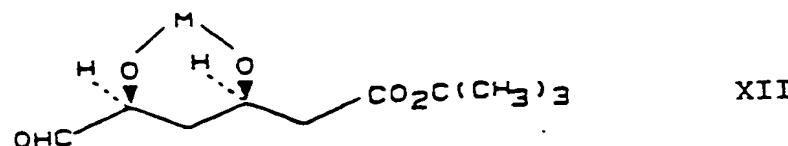
20 et on le convertit ensuite en un dérivé d'oléfine de formule XI



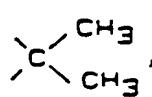
35 (Y de la formule I = CH=CH) et

40 7) on hydrolyse un composé de formule XI obtenu en un composé de formule I, dans laquelle Y
 45 représente le groupe CH=CH et R¹ représente un groupe alkyle en C₁-C₈,
 8) on soumet éventuellement à une hydrogénéation un composé de formule I obtenu, dans lequel Y
 représente un groupe CH=CH, pour aboutir à un composé de formule I dans lequel Y est le groupe
 CH₂-CH₂,
 9) éventuellement on convertit un composé obtenu en l'acide (R¹ = H) ou un sel (R¹ = cation
 métallique) et
 10) éventuellement on convertit un composé de formule I obtenu en un composé de formule II.

2. Aldéhydes de formule XII



55 dans laquelle M représente un radical de formule



ou



5

3. Procédé pour la préparation d'aldéhydes de formule XII, caractérisé en ce que l'on oxyde des alcools de formule III dans lesquels M a les significations données à propos de la formule XII.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55